

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 101 765 A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
23.05.2001 Bulletin 2001/21

(51) Int Cl.7: **C07D 471/14**, A61K 31/4375,
A61P 35/00
// (C07D471/14, 221:00,
221:00, 209:00)

(21) Numéro de dépôt: 00403108.4

(22) Date de dépôt: 09.11.2000

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

- **Hautefaye, Patrick**
77170 Servon Brie Comte Robert (FR)
- **Pierre, Alain**
78580 Les Alluets le Roi (FR)
- **Atassi, Ghanem**
92210 Saint Cloud (FR)
- **Hickman, John**
92800 Puteaux (FR)
- **Cimetiere, Bernard**
75020 Paris (FR)

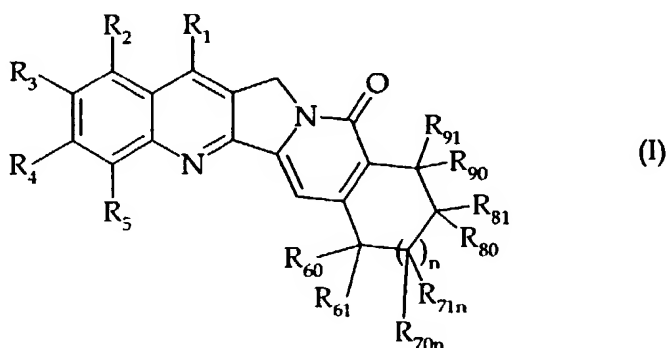
(30) Priorité: 18.11.1999 FR 9914499

(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Lavielle, Gilbert**
78170 La Celle Saint Cloud (FR)

(54) **Nouveaux composés analogues de la camptothécine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- n vaut 0, 1 ou 2,
- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi hydrogène, halogène, alkyle, aikényle, alkynyle, perhalogénoalkyle, cycloalkyle, cycloalkylealkyle, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkoxy-carbonyle, acyloxy, carboxy, nitro, cyano, aminocarbonyle (éventuellement substitué), et les groupements (CH₂)_p-NR_aR_b, et -O-C(O)-N-R_aR_b, p, R_a et R_b étant tels que définis dans la description.
ou bien deux groupements R₂, R₃, R₄ et R₅ adjacents forment ensemble un groupement -O-(CH₂)_t-O, t étant un entier compris entre 1 et 3,
- R₆₀, R_{70n}, R₈₀ et R₉₀ représentent un hydrogène, un groupement hydroxy, alkoxy, O-(CO)-X ou O-(CO)-NXW tels que définis dans la description,
- R₆₁, R_{71n}, R₈₁ et R₉₁ représentent un hydrogène, un alkyle, alkényle, alkynyle, ou pris deux à deux forment en-

EP 1 101 765 A2

semble une liaison, un groupement oxirane ou bien deux groupements forment ensemble un groupement oxo.

Médicaments.

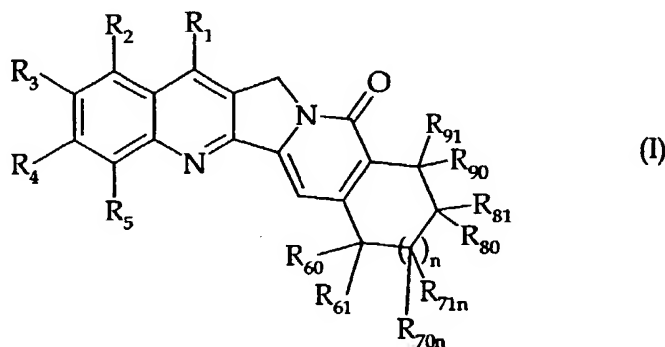
Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux composés analogues de la camptothécine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

[0002] La camptothécine, alcaloïde isolé de *Camptotheca accuminata*, est un agent anticancéreux possédant un large spectre d'activité. Son caractère insoluble a longtemps orienté les recherches vers les sels solubles de ce composé, dont la toxicité s'est révélé être un handicap majeur. Plusieurs autres études ont été menées en vue d'obtenir des analogues structuraux et de palier le manque de solubilité de la molécule naturelle (J. Med. Chem., 1991, 34, 98 ; Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3183). Les modifications apportées concernent principalement les cycles A et B. D'autre part les conclusions de différentes études montrent l'importance du cycle E et plus particulièrement de la fonction lactone. En effet, cette dernière, en équilibre avec la forme ouverte hydroxy-acide, semble être la forme la plus active et possédant des effets indésirables réduits (Cancer Res., 1989, 49, 1465 ; ibid, 1989, 49, 5077). Des tentatives de modification de ce cycle ont été menées, en particulier l'atome d'oxygène cyclique a été remplacé par un atome d'azote ou de soufre, mais dans chaque cas il y a perte de l'activité pharmacologique confirmant ainsi l'importance de la lactone (J. Med. Chem., 1989, 32, 715).

[0003] La présente invention concerne des composés analogues structuraux de la camptothécine dont le cycle E a été modifié. Ils se caractérisent par le remplacement de la fonction lactone de ce cycle par une fonction cétone cyclique, l'oxygène cyclique ayant été remplacé par un atome de carbone. Les composés ainsi obtenus possèdent une structure originale et présentent de façon surprenante un caractère cytotoxique important. Ils pourront donc être utilisés pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.

[0004] L'invention concerne les composés de formule (I):



dans laquelle :

- n vaut 0, 1 ou 2,
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, perhalogénoalkyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkoxy-carbonyle, acyloxy, carboxy, nitro, cyano, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), et les groupements $(CH_2)_p-NR_aR_b$, et $-O-C(O)-N-R_aR_b$, dans lesquels p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué, ou bien deux groupements R_2 , R_3 , R_4 et R_5 adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement $-O-(CH_2)_t-O$, t étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,
- R_{60} , R_{70n} , R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkoxy, ou un groupement $O-(CO)-X$ ou $O-(CO)-NXW$ dans lesquels X et W représentent indépendamment un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, aryle éventuellement substitué, ou arylalkyle éventuellement substitué,

- R_{61} , R_{71n} , R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkyne, ou, pris deux à deux sur des carbones adjacents, forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{60} et R_{61}) et/ou (R_{70n} et R_{71n}) et/ou (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement $-O-(CH_2)_{t_1}-O$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,

à la condition que R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} ne représentent pas tous un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkyne désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme alkoxy désigne un radical alkyle-oxy linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme acyle désigne un radical alkyle-carbonyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryle représente un groupement phényle ou naphthyle,
- l'expression "substitué" lorsqu'elle concerne les groupements aryle ou arylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, et/ou groupement alkyles, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, et/ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),
- l'expression "substitué" lorsqu'elle concerne les groupements pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs groupements alkyle, alkoxy, aryle, arylalkyle, aryloxy, et/ou aryloxyalkyle.

[0005] Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_{60} représente un groupement hydroxy et R_{61} représente un groupement alkyle (par exemple éthyle).

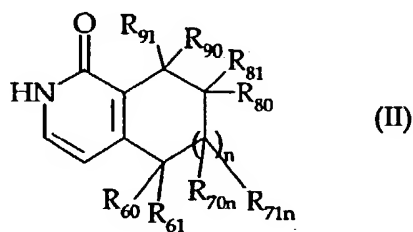
[0006] Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_{80} et R_{81} forment ensemble un groupement oxo, ou bien R_{90} et R_{91} forment ensemble un groupement oxo, ou bien R_{80} et R_{81} ainsi que R_{90} et R_{91} forment deux groupements oxo.

[0007] Des composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène.

[0008] D'autres composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, ou bien deux de ces groupements lorsqu'ils sont reliés à deux carbones adjacents forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy (préférentiellement méthylènedioxy). Parmi ces composés, on préférera ceux pour lesquels R_2 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène.

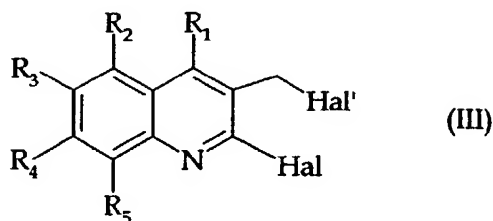
[0009] Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_1 , R_2 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène, R_3 et R_4 sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, ou bien forment ensemble un groupement méthylènedioxy, R_{60} , R_{70n} , R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, ou alkoxy, et R_{61} , R_{71n} , R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, ou pris deux à deux sur des carbones adjacents forment ensemble une liaison ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{60} et R_{61}) et/ou (R_{70n} et R_{71n}) et/ou (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo.

[0010] La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

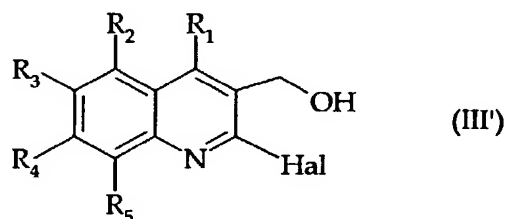


dans laquelle n , R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} sont tels que définis dans la formule (I),

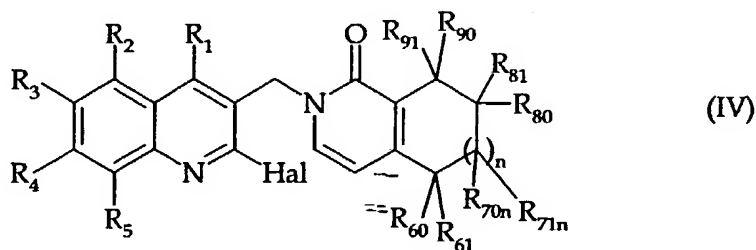
qui est condensé, en milieu basique, sur un composé de formule (III) :



15 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, et R₅ sont tels que définis dans la formule (I), et Hal et Hal' représentent indépendamment un atome d'halogène, ou bien, selon les conditions de réaction de Mitsunobu, sur un composé de formule (III') :



30 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et Hal sont tels que définis précédemment, pour conduire à un composé de formule (IV) :



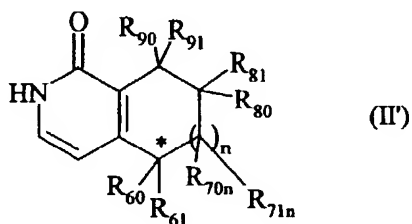
45 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n, R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀, R₉₁ et Hal sont tels que définis précédemment, composé (IV) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire de type "Heck" catalysé par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I),

50 étant entendu, dans le but de simplifier le procédé ci-dessus, que les groupements réactifs présents en R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀, R₉₁ peuvent être protégés à l'aide de groupements protecteurs classiques et déprotégés au moment opportun, que les groupements hydroxy présents en ces mêmes positions peuvent être oxydés par des méthodes classiques de la chimie, en groupement oxo, que inversement les groupements oxo présents en ces mêmes positions peuvent être réduits par des réducteurs classiques, à tout moment opportun de la synthèse, et que lorsque deux de ces groupements forment ensemble une liaison, cette dernière peut être introduite à tout moment jugé utile par l'homme de métier afin de faciliter la synthèse, composés de formule (I):

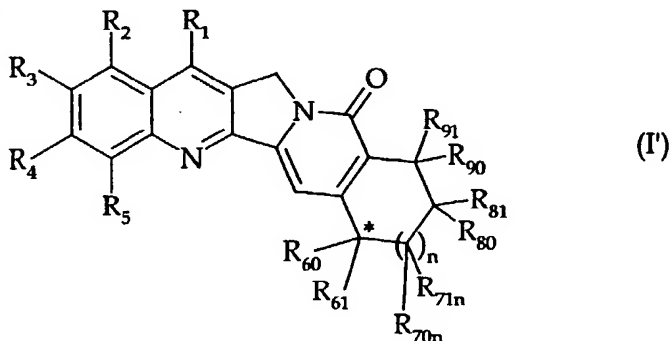
- 55
- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0011] Les substrats de formule (II) et (III) sont commerciaux ou préparés selon des modes opératoires connus ou en utilisant des réactions classiques de la chimie organique. A titre d'illustration on peut citer les procédés décrits dans J. Am. Chem. Soc., 1992, 37, 10971.

[0012] En particulier, il est envisageable de préparer un substrat de formule (II') :



dans laquelle n, R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I) et * indique que le carbone portant les groupements R₆₀ et R₆₁ possède une configuration fixée (R) ou (S), afin d'obtenir selon le procédé précédemment décrit, un composé de formule (I') :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n, R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I) et * indique que la configuration du carbone est fixée.

[0013] Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

[0014] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

[0015] Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

[0016] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

[0017] Les structures des composés décrits dans les exemples et les préparations ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse, ...).

PREPARATION A : 7-Hydroxy-6,7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,5(2H)-dione

Stade 1 : 4-(1-Ethoxyvinyl)-2-fluoro-3-pyridinecarbaldehyde

[0018] On mélange successivement 8 g (31,9 mmol) de 2-fluoro-4-iodo-3-pyridinecarbaldehyde (décrit dans J.O.C., 1993, 58, pp. 7832), 12,7 g (35,96 mmol) de 1-éthoxyvinyltributylétain, 740 mg de tétrakistriphénylphosphinepalladium (2 % molaire) dans 280 mL de dioxane. La réaction est chauffée à reflux jusqu'à disparition complète du produit de départ. Après retour à la température ambiante, une solution de fluorure de potassium est ajoutée au mélange réactionnel. Une agitation vigoureuse est maintenue pendant 10 minutes afin de faire précipiter le fluorure de tributylétain que l'on filtre. Le filtrat est plongé dans une solution de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec

EP 1 101 765 A2

du dichlorométhane puis les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées et purifiées par chromatographie sur colonne de silice, en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/cyclohexane (95/5) pour conduire au produit attendu.

5 Stade 2 : 7-Hydroxy-6, 7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,5(2H)-dione

[0019] Un mélange 770 g (3,93 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 51 mL (102,1 mmol) d'acide chlorhydrique 2N est porté à reflux à l'air pendant 2 heures, refroidi puis concentré. Le résidu obtenu est lavé dans l'acétone, filtré puis recristallisé dans l'isopropanol pour obtenir le produit attendu.

10 Point de fusion : 200°C (isopropanol)

PREPARATION B : 5-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,5,6,7-tétrahydro-1H-cyclopenta[c] pyridin-1-one

Stade 1 : 1-Fluoro-7-hydroxy-6, 7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5-one

15

[0020] Le procédé utilisé est identique à celui décrit dans la préparation A, stade 1, en utilisant un mélange dichlorométhane/méthanol comme éluant au cours de la purification. Le résidu obtenu est agité à température ambiante pendant 3 heures dans une solution de 16 mL d'acide trifluoroacétique, 90 mL d'acétonitrile et 35 mL d'eau. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse de K₂CO₃ et extrait 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées et purifiées par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99,5/0,5) pour obtenir le composé attendu.

20

Stade 2 : 5, 7-Dihydroxy-5-éthyl-1-fluoro-6, 7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine

25

[0021] A -30°C, sont ajoutées goutte à goutte 1,6 mL (4,7 mmol) d'une solution de bromure d'éthylmagnésium 3M dans l'éther à une solution de 350 mg (2,1 mmol) de composé décrit au stade précédent dans 60 mL d'éther. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à -30°C pendant 3 heures avant d'être l'hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, la phase aqueuse extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques réunies séchées sur sulfate de magnésium sont filtrées, concentrées, et purifiées par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/acétone, 95/5), pour conduire au produit attendu.

30

Stade 3 : 5-Ethyl-5, 7-dihydroxy-2, 5, 6, 7-tétrahydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1-one

[0022] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 2 de la préparation A en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

35

PREPARATION C : 5-Ethyl-5,6-dihydroxy-2,5-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1-one

[0023] A une solution de 2 g du produit décrit dans la préparation F (9,65 mmol) dans 20 ml de méthanol, est ajouté à température ambiante 0,5 g de borohydrure de sodium (13,20 mmoles). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, 20 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogencarbonate de sodium sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide pour obtenir le composé attendu.

40

PREPARATION D : 5-Ethyl-5-méthoxyméthoxy-2H,5H-[2]pyridine-1,6,7-trione

45

[0024] A une solution de 3 g (10,6 mmol) du composé préparé au stade 3 de la préparation F dans 130 ml de dioxane est ajoutée une solution de 2,35 g (21,2 mmol) d'oxyde de sélénium dans 3 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est filtré, le filtrat est concentré sous vide, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité.

50

PREPARATION E : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,6-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,7 (2H)-dione

Stade 1 : 5-Ethyl-1-fluoro-5-hydroxy-1,2,5,6-tétrahydro-7H-cyclopenta[c]pyridine-7-one

55

[0025] A une solution agitée à 0°C de 3 g (15,2 mmol) du composé décrit au stade 2 de la préparation B dans un mélange de dichlorométhane/acétone (15/1 v/v) sont ajoutés successivement 3 g de célite, du tamis moléculaire 4Å, puis par petites fractions 3,6 g (16,7 mmol) de chlorochromate de pyridinium. Le mélange réactionnel est agité à

EP 1 101 765 A2

température ambiante pendant 20 heures, filtré, le solide est lavé par 3 fois 50 mL d'un mélange dichlorométhane/acétone (50/50 v/v), et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant dichlorométhane/acétone 85/15) pour conduire au produit attendu.

5 Stade 2 : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,6-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,7(2H)-dione

[0026] Une suspension de 3,5 g (17,7 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 360 mL d'acide chlorhydrique 1N est chauffée à 80°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu solide est agité dans de l'éther, le précipité est filtré et séché pour conduire au produit attendu.

10 PREPARATION F : 5-Ethyl-6-[2-(1,3-dioxolan)yl]-5-hydroxy-5,7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridin-1(2H)-one

Stade 1 : 2-(2-Fluoro-3-méthyl-4-pyridinyl)-2-hydroxybutanoate de méthyle

15 [0027] A une solution agitée à -78°C de 2,6 g (11 mmol) de 2-fluoro-4-iodo-3-méthylpyridine (décrite dans J.O.C., 1993, 58, pp.7832) dans 100 ml de THF, sont ajoutées goutte à goutte 6,9 ml (11 mmol) de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Le milieu réactionnel est ensuite agité 10 mn à -78°C avant addition d'une solution de 1,5 g (12,9 mmol) de 2-oxo-butyrates de méthyle dans 20 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité à 10 mn à -78°C, puis hydrolysé par un mélange eau/THF. La phase aqueuse est décantée puis extraite par 3 fois 50 ml d'acétate de méthyle. Les phases
20 organiques réunies sont séchées, concentrées et purifiées par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétone 95/5), pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 2-(2-Fluoro-3-méthyl-4-pyridinyl)-2-méthoxyméthoxybutanoate de méthyle

25 [0028] A une solution agitée à 0°C de 2 g (8,8 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 60 mL de THF sont ajoutés par petites fractions 260 mg (8,8 mmol) d'une suspension d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile minérale. L'addition terminée, le milieu est agité à température ambiante jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Une solution de 0,94 g (11,6 mmol) de chlorométhyl-méthyléther dans 10 mL de THF est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu est
30 ensuite agité 2h à température ambiante, hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique 2N et décanté. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées. Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice du résidu (éluant dichlorométhane/acétone 95/5).

Stade 3 : 5-Ethyl-1-fluoro-5-(méthoxyméthoxy)-5,7-dihydro-6H-cyclopenta[c]pyridin-6-one

35 [0029] A une solution agitée à 0°C de 9 g (88,5 mmol) de diisopropylamine dans 160 mL de THF sont ajoutés 55 mL (88,5 mmol) d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Le milieu est agité 1/2h à 0°C avant d'ajouter goutte à goutte à cette température 15,8 g (88,5 mmol) d'hexaméthylphosphoramide. Le milieu est à nouveau maintenu sous agitation à 0°C 1/2h avant d'ajouter goutte à goutte une solution de 5,3 g (19,5 mmol) du composé décrit au stade
40 précédent dans 40 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité 1h à température ambiante avant d'être hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétone 95/5) pour conduire au produit attendu.

Stade 4 : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,6(2H)-dione

[0030] Une suspension de 1 g (4,18 mmol) du composé décrit à l'étape précédente dans 40 ml d'acide chlorhydrique 3N est portée à reflux pendant 1 heure. Le milieu est concentré, le résidu obtenu est repris dans l'éther, décanté et
50 après addition d'acétonitrile, le solide obtenu est filtré, et lavé à l'éther pour conduire au produit attendu.

Stade 5 : 5-Ethyl-6-[2-(1,3-dioxolan)yl]-5-hydroxy-5,7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridin-1(2H)-one

55 [0031] Une suspension de 2,5 g (13 mmol) du composé préparé au stade précédent, de 15 ml d'éthylène glycol, et de 40 mg d'acide paratoluènesulfonique dans 40 ml de toluène est portée au reflux pendant 4 heures. Le milieu est concentré sous vide, le résidu noir est repris dans de l'acétate d'éthyle, le précipité blanc obtenu est filtré pour fournir le produit attendu.

PREPARATION G : 5-Ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro-1,6(2H, 5H)-isoquinolinedioneStade 1 : 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluoro-4-iodopyridine

[0032] Dans un tricol équipé d'un Dean Stark, un mélange constitué de 5,1 g (20,3 mmol) de 2-fluoro-4-iodo-3-pyridinecarbaldéhyde, 1,4 g (22,3 mmol) d'éthane-1,2-diol, et de 50 mg d'acide paratoluènesulfonique dans 100 mL de toluène est chauffé à reflux. Lorsque la quantité d'eau théorique a été recueillie, le milieu réactionnel refroidi à l'ambiante est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et séché sur sulfate de magnésium. Le produit attendu est obtenu après concentration.

Stade 2 : 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluoro-4-pyridinyl]-2-hydroxybutanoate de méthyle

[0033] A une solution agitée sous atmosphère d'argon à -78°C de 3,1 g (11 mmol) de 3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-fluoro-4-iodopyridine dans 100 mL de THF, sont ajoutées goutte à goutte 6,9 mL (11 mmol) de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Le milieu réactionnel est ensuite agité 10 minutes à -78°C avant addition goutte à goutte d'une solution de 1,5 g (13 mmol) de 2-oxo-butyrates de méthyle dans 20 mL de THF. Le milieu est agité 3 heures à -78°C, hydrolysé par un mélange eau/THF, et décanté. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le produit attendu est obtenu par purification du résidu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétone 95/5).

Stade 3 : 2-(Benzyloxy)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-fluoro-4-pyridinyl]butanoate de méthyle

[0034] Une solution de 14,8 g (51,8 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 100 ml de DMF est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée à 0°C de 2 g (67,4 mmol) d'hydruure de sodium à 80 % dans 100 ml de DMF. L'addition terminée, le milieu est agité ½ heure avant d'ajouter à cette température successivement 0,15 g d'iodure de tétrabutylammonium, puis 9,8 g (57,1 mmol) de bromure de benzyle en solution dans 50 ml de DMF. Le milieu est agité 2 heures à 0°C, plongé dans de l'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, et la phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit attendu est obtenu par purification du résidu sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétone 95/5).

Stade 4 : 2-(Benzyloxy)-2-[3-(diméthoxyméthyl)-2-fluoro-4-pyridinyl]butanoate de méthyle

[0035] Une solution de 3,4 g (9 mmol) de l'ester décrit au stade précédent et de 0,1 g d'acide paratoluènesulfonique dans 250 mL de méthanol est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est concentré. Le résidu brut est repris dans l'acétate d'éthyle, la phase organique est neutralisée à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium. Le produit attendu est obtenu après concentration.

Stade 5 : 2-(Benzyloxy)-2-(2-fluoro-3-formyl-4-pyridinyl)butanoate de méthyle

[0036] Une solution de 20,3 g (0,178 mmol) d'acide trifluoroacétique dans 20 mL d'eau est ajoutée à une solution de 3,3 g (8,75 mmol) de l'ester décrit au stade précédent dans 60 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante, et décanté. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, les phases organiques réunies sont lavées par une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau salée, et séchées sur sulfate de magnésium. Le produit attendu est obtenu après concentration.

Stade 6 : 3[4-[1-(Benzyloxy)-1-(méthoxycarbonyl)propyl]-2-fluoro-3-pyridinyl]-2-acrylate de méthyle

[0037] Un mélange de 21 g (63,3 mmol) du produit décrit au stade précédent et de 22,3 g (63,3 mmol) de carboxyméthylène triphénylphosphorane dans 1 litre de toluène est chauffé au reflux pendant 2 heures 30. Après retour à l'ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est cristallisé dans l'éther, les cristaux sont filtrés et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétone, 100/0 à 96/4) pour conduire au produit attendu.

Stade 7 : 2-(Benzyloxy)-2[2-fluoro-3-[2-(méthoxycarbonyl)éthyl]-4-pyridinyl]butanoate de méthyle

[0038] A une solution agitée à 0°C de 16,3 g (42 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 900 ml de méthanol sont ajoutés 2,5 g (10,5 mmol) de chlorure de cobalt. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 10 minutes puis 3,2 g (84 mmol) de borohydruure de sodium sont ajoutés par petites fractions. Le mélange est ensuite concentré

EP 1 101 765 A2

sous vide, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade 8 : 2-(Benzyloxy)-2[3-(3-méthoxy-3-oxopropyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl] butanoate de méthyle

[0039] 257 ml d'une solution normale d'acide chlorhydrique sont ajoutés à une solution de 5 g (12,83 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 80 ml de dioxane. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant 1 heure 30. Après retour à l'ambiante, le milieu est concentré sous vide, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 97 / méthanol 3) pour conduire au produit attendu.

Stade 9 : 5-(Benzyloxy)-5-éthyl-6-hydroxy-1-oxo-1,2,5,8-tétrahydro-7-isoquinolinecarboxylate de méthyle

[0040] A une suspension de 0,8 g (26,7 mmol) d'hydruure de sodium à 80 % dans 50 ml de THF agitée à 0°C sont ajoutés goutte à goutte 200 ml d'une solution de 4,7 g (12,1 mmol) du composé décrit au stade précédent dans le THF. Le milieu est ensuite agité 15 minutes à 0°C, 15 minutes à l'ambiante puis 1 heure au reflux avant d'être hydrolysé à 0°C par une solution normale d'acide chlorhydrique jusqu'à l'obtention d'un pH neutre. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade 10 : 5-(Benzyloxy)-5-éthyl-7,8-dihydro-1,6(2H,5H)-isoquinolinedione

[0041] Une suspension de 16,1 g (45,3 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 60 ml d'une solution normale de potasse est chauffée à reflux pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est neutralisé à 0°C par addition goutte à goutte d'une solution 2N d'acide chlorhydrique puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est filtrée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 100/0 à 96/4).

Stade 11 : 5-Ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro-1,6(2H,5H)-isoquinolinedione

[0042] Une solution de 7,9 g (26,56 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 800 ml de méthanol est agitée à pression atmosphérique et température ambiante sous atmosphère d'hydrogène en présence de 0,8 g de palladium sur charbon à 10 %. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène (environ 3 heures 30), le catalyseur est filtré, le filtrat est concentré, et le produit attendu est obtenu par cristallisation du résidu dans l'éther.

PREPARATION H : 5-Ethyl-5-hydroxy-7-méthoxy-2,5,6,7-tétrahydro-1H-cyclopenta[c]pyridin-1-one

[0043] Une suspension de 2,2 g (11,95 mmol) du composé décrit au stade 2 de la préparation B dans 220 ml d'acide chlorhydrique IN est chauffée 1h30 à 80°C. Le milieu réactionnel est concentré, et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5) pour conduire au composé attendu.

PREPARATION 1 : (5S)-5-Ethyl-5-hydroxy-5,7-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,6-(2H)-dione

Stade 1 : 3-(3-Allyl-2-fluoro-4-pyridinyl)-3-pentanol

[0044] A une solution de 11,4 g (43,3 mmol) de 3-allyl-2-fluoro-4-iodopyridine (préparée selon le procédé décrit dans J.O.C., 1993, 58, pp.7832) dans 250 ml de THF, sont ajoutés à -75°C, 27 ml (43,3 mmol) de butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation à -75°C, une solution 4,6 ml de 3-pentanone dans 100 ml de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à -75°C. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé par 100 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, concentrée et purifiée par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2), pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 3-Allyl-4-(1-éthyl-1-propényl)-2-fluoropyridine

[0045] A une solution de 1,4 g (6,3 mmol) du composé décrit au stade précédent, dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 17,6 ml (126 mmol) de triéthylamine. La température est abaissée à 0°C et 2,3 ml (31,5 mmol) de chlorure de thionyle dans 20 ml de dichlorométhane sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 70 ml d'eau, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée, et purifiée par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) pour conduire au produit attendu.

EP 1 101 765 A2

Stade 3 : 5-Ethyl-1-fluoro-7H-cyclopenta[c]pyridine

[0046] Un mélange de 1 g (4,87 mmol) du composé décrit au stade précédent, et de 200 mg (0,24 mmol) de bis (tricyclohexylphosphine)benzylidène-dichlorure de ruthénium IV sont dissouts dans 20 ml de toluène. La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures puis filtrée. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) pour conduire au produit attendu.

Stade 4 : (5S)-5-Ethyl-1-fluoro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5,6-diol

[0047] A une solution de 80 mg (0,01 mmol) de (DHQD)2-Pyr dans 50 ml d'alcool tert-butylque, sont ajoutés successivement 50 ml d'eau distillée, 9 g (27,3 mmol) de ferricyanure de potassium, 3,6 g (28 mmol) de carbonate de potassium, 10 mg (0,03 mmol) de dihydrate d'osmate de potassium et 0,85 g (8,9 mmol) de méthanesulfonamide. Après 3 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est refroidi à 0°C et une solution de 1,4 g (8,6 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 5 ml d'alcool tertbutylque est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité 2 jours à 0°C. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées, concentrées et purifiées par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 5/5) pour conduire au produit attendu.

Stade 5 : (5S)-5-Ethyl-1-fluoro-5-hydroxy-5,7-dihydro-6H-cyclopenta[c]pyridine-6-one

[0048] A un mélange de 1,1 g (5,5 mmol) du composé décrit au stade précédent et de 0,48 ml (5,5 mmol) de chlorure d'oxalyle dans 100 ml de dichlorométhane à -78°C est ajouté 0,82 ml de diméthylsulfoxyde. Après 20 minutes à -78°C, 4 ml (28,4 mmol) de triéthylamine sont ajoutés et le mélange est agité 15 minutes à basse température, et ramené à l'ambiante. La réaction est hydrolysée par 100 ml d'eau, et extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1 %, puis par une solution aqueuse saturée de dicarbonate de sodium. Après séchage et concentration, le produit attendu est obtenu.

Stade 6 : (5S)-5-Ethyl-5-hydroxy-5,7-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,6-(2H)-dione

[0049] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 4 de la préparation F en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

PREPARATION J: 5-Ethyl-5-hydroxy-5,8-dihydro-1-(2H)-isoquinolinone

Stade 1 : 1-(3-Allyl-2-fluoro-4-pyridinyl)-1-propanol

[0050] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 1 de la préparation I en remplaçant la 3-pentanone par le propanal.

Stade 2 : 1-(3-Allyl-2-fluoro-4-pyridinyl)-1-propanone

[0051] A une solution de 0,5 g (2,56 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 25 ml de dichlorométhane, à 0°C, sont ajoutés 0,5 g de célite, 0,2 g de tamis moléculaire 4Å, et 0,58 g (2,69 mmol) de chlorochromate de pyridinium. Après retour à température ambiante, le mélange est agité 15 heures, puis filtré. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétone, 97/3) pour conduire au produit attendu.

Stade 3 : 3-(3-Allyl-2-fluoro-4-pyridinyl)-1-pentèn-3-ol

[0052] A une solution de 0,32 g (1,66 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 10 ml de THF, sont ajoutés à 0°C, 2,1 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le THF. Après 45 minutes d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1M, et extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/acétone, 95/5) pour conduire au produit attendu.

Stade 4 : 5-Ethyl-1-fluoro-5,8-dihydro-5-isoquinolinol

[0053] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 3 de la préparation I en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

EP 1 101 765 A2

Stade 5 : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,8-dihydro-1-(2H)-isoquinolinone

[0054] A une solution de 0,5 g (2,59 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 25 ml de tertbutanol sont ajoutés 5 g (45 mmol) de tertiobutylate de potassium. Après 16 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel refroidit est hydrolysé par 50 ml d'eau et acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 2M. Le précipité obtenu est filtré et séché pour conduire au produit attendu.

PREPARATION K : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,8-dihydro-1,6,7-(2H)-isoquinolinetrione

Stade 1 : 5-Ethyl-5,6,7-trihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-(2H)-isoquinolinone

[0055] A une solution de 2 g (10,4 mmoles) du composé décrit dans la préparation J dans un mélange de 70 ml de dioxane et 30 ml d'eau sont ajoutés à température ambiante 4 ml d'une solution 2,5% de tétraoxyde d'osmium dans le tertbutanol, puis 1,5 g du N-oxyde de la N-méthyl-morpholine (12,8 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées et concentrées pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,8-dihydro-1,6,7-(2H)-isoquinolinetrione

[0056] A un mélange de 1 g (4,44 mmoles) du composé décrit au stade précédent et de 0,78 ml (8,88 mmoles) de chlorure d'oxalyle dans 100 ml de dioxane à -78°C est ajouté 1,30 ml de diméthylsulfoxyde (18,2 mmoles). Après 30 minutes à -78°C, 6 ml (42,6 mmoles) de triéthylamine sont ajoutés. Après 15 minutes à -78°C, le mélange est ramené à température ambiante. La réaction est hydrolysée par 100 ml d'eau, et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution 1 N d'acide chlorhydrique puis par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et concentration, le produit attendu est obtenu.

PREPARATION L : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,4,7,7a-tétrahydroxireno[2,3-g]isoquinolin-3(1aH)-one

[0057] A une solution de 1 g (5,2 mmoles) du produit décrit dans la préparation J dans 100 ml de dioxane est ajouté à 0°C 1,17 g (6,8 mmoles) d'acide m-chloroperbenzoïque. Après agitation 1 heure à température ambiante, la solution est diluée avec 100 ml d'acétate d'éthyle et lavée avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, on obtient le produit attendu.

PREPARATION M : 5-Ethyl-5-hydroxy-2,5,6,9-tétrahydro-1H-cyclohepta[c]pyridin-1-one

[0058] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation J en remplaçant dans le stade 3 le bromure de vinyl magnésium par le bromure d'allyl magnésium.

PREPARATION N : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,6,8,9-tétrahydro-1H-cyclohepta[c]pyridine-1,7(2H)-dione

Stade 1 : (2-Fluoro-4-iodo-3-pyridinyl)méthanol

[0059] A une solution de 4 g (16 mmol) de 2-fluoro-4-iodo-3-pyridinecarbaldéhyde (décrit dans J.O.C., 1993, 58, pp. 7832) dans 100 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 0,72 g (19,2 mmol) de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis hydrolysé. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées, et concentrées pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 2-Fluoro-4-iodo-3-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]pyridine

[0060] A une solution de 3,5 g (14 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 20 ml de dichlorométhane, sont ajoutées successivement une solution de 2,1 g (16,8 mmol) de chlorométhoxy-2-méthoxyéthane dans 10 ml de dichlorométhane, puis une solution de 2,2 g (16,8 mmol) d'éthyl-diisopropylamine et de 180 mg (1,4 mmol) de 4-diméthylaminopyridine dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 18 heures, puis hydrolysé. Le milieu est extrait au dichlorométhane, et la phase organique est lavée jusqu'à neutralité par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée et concentrée pour conduire au produit attendu.

EP 1 101 765 A2

Stade 3 : 1-[2-Fluoro-3-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]-4-pyridinyl]-1-propanol

[0061] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 2 de la préparation G, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent et comme agent électrophile le propionaldéhyde.

Stade 4 : 1-[2-Fluoro-3-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]-4-pyridinyl]-1-propanone

[0062] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 1 de la préparation E en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade 5 : 3-[2-Fluoro-3-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoate de méthyle

[0063] A une suspension de 2,16 g (33 mmol) de zinc, préalablement activé par un traitement à l'acide chlorhydrique 6M, dans 5 ml de THF à reflux, on ajoute goutte à goutte une solution de 3 g (10,2 mmol) du composé décrit au stade précédent et de 5,1 g (33 mmol) de bromoacétate de méthyle dans 40 ml de THF, de manière à entretenir le reflux. L'addition terminée, le milieu est agité à reflux pendant 1 heure, puis refroidi et hydrolysé à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, la phase organique est séchée, concentrée et purifiée par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétone, 95/5) pour conduire au produit attendu.

Stade 6 : 3-[2-Fluoro-3-(hydroxyméthyl)-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoate de méthyle

[0064] Une solution de 3,5 g (10,1 mmol) du composé préparé au stade précédent dans 20 ml de THF et 20 ml d'HCl 2N est agitée 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est décanté, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées jusqu'à neutralité à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et le produit attendu est obtenu par évaporation des solvants.

Stade 7 : 3-[2-Fluoro-3-formyl-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoate de méthyle

[0065] A une solution de 3 g (11,6 mmol) du composé décrit au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 1,2 g (13,9 mmol) de dioxyde de manganèse. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite, et le filtrat concentré pour conduire au produit attendu.

Stade 8 : 3-[4-(1-Ethyl-1-hydroxy-3-méthoxy-3-oxopropyl)-2-fluoro-3-pyridinyl]-2-acrylate de méthyle

[0066] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 6 de la préparation G en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade 9 : 3-[2-Fluoro-3-(3-méthoxy-3-oxopropyl)-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoate de méthyle

[0067] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 7 de la préparation G en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade 10 : 3-[2-Fluoro-3-(3-méthoxy-3-oxopropyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl]-3-triméthylsilyloxy-pentanoate de méthyle

[0068] Une solution de 2,7 ml (15 mmol) de triflate de triméthylsilyle dans 5 ml de chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte à 0°C à une solution de 3,1 g (10 mmol) du composé préparé au stade précédent et de 3 g (30 mmol) de triéthylamine dans 20 ml de chlorure de méthylène. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0°C, puis hydrolysé à l'aide de 20 ml d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium. Le produit attendu est obtenu par évaporation du solvant.

Stade 11 : 5-Ethyl-1-fluoro-7-oxo-5-triméthylsilanyloxy-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridine-8-carboxylate de méthyle

[0069] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade 9 de la préparation G en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

EP 1 101 765 A2

Stade 12 : 5-Ethyl-5-hydroxy-5,6,8,9-tétrahydro-1H-cyclohepta[c]pyridine-1,7(2H)-dione

[0070] Une suspension de 1,7 g (5 mmol) des composés préparés au stade précédent dans 20 ml d'une solution normale de potasse est chauffée à reflux 2 heures. Le milieu réactionnel refroidi à l'ambiante est acidifié par ajout de 40 ml d'une solution 6N d'acide chlorhydrique, agité 30 minutes à l'ambiante puis à 80°C 1 heure. Après refroidissement le milieu est extrait au chlorure de méthylène. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée fournit le composé attendu.

PREPARATION O : 5-Ethyl-5-hydroxy-2,5,6,8-tétrahydro-1,7-isoquinolinedione

[0071] A une solution de 1 g (4,8 mmoles) du produit décrit dans la préparation L dans 100 ml de dioxane est ajouté à -78°C 2 ml du complexe trifluorure de bore-éther diéthylique (16,7 mmol). Après retour à température ambiante, le mélange est agité 20 heures, puis versé sur un mélange acétate d'éthyl/eau. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. L'évaporation des solvants fournit le produit attendu.

EXEMPLE 1 : 9-Hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-7,10(8H)-dione

Stade a : 2-[(2-Bromo-3-quinoliny)lméthyl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridine-1,5(2H)-dione

[0072] A une solution agitée à 0°C de 0,6 mmol (100 mg) du composé décrit dans la préparation A dans 20 ml d'un mélange de DME/DMF (16/4 (v/v)), sont ajoutées par petites fractions 0,6 mmol (18 mg) de NaH en dispersion à 80 % dans l'huile minérale. Le milieu est agité à 0°C pendant 10 minutes avant d'ajouter à cette température 2,4 mmol (210 mg) de LiBr. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant ¼ d'heure avant d'ajouter 0,66 mmol (200 mg) de 2-bromo-3-bromométhylquinoléine. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80°C pendant 20 heures puis après retour à l'ambiante versé sur un large excès d'eau. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther, pour conduire au produit attendu.

Stade b : 9-Hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-7,10(8H)-dione

[0073] Sous atmosphère inerte, sont mélangées successivement 0,98 mmol (380 mg) du composé décrit au stade précédent, 3,2 mmol (319 mg) d'acétate de potassium, 1,57 mmol (505 mg) de bromure de tétrabutylammonium et 17 mmol (38 mg) d'acétate de palladium dans 45 mL d'acétonitrile. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 4 heures puis filtré à chaud. Le résidu est lavé avec une solution chaude de dichlorométhane et méthanol. Le filtrat est ensuite concentré, purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2) pour conduire au produit attendu.

Spectre de masse : LC-MS : m/z : 305 (MH⁺) ; 287 (MH⁺-H₂O)

EXEMPLE 2 : 7-Ethyl-7,8-dihydroxy-7,8,9,12-tétrahydro-10H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10-one

[0074] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation B.

EXEMPLE 3 : 7-Ethyl-7,8-dihydroxy-7,12-dihydro-10H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10-one

[0075] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation C.

EXEMPLE 4 : 7-Ethyl-7-hydroxy-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,9,10(12H)-trione

[0076] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation D.

EXEMPLE 5 : 7-Ethyl-7-hydroxy-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-9,10(8H,12H)-dione

[0077] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation E.

EXEMPLE 6a : 7-Ethyl-7-hydroxy-8-[2-(1,3-dioxolan)yl]-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-10-one

[0078] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 377

EXEMPLE 6b : 7-Ethyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino [1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0079] Une solution de 1 g (2,66 mmol) du composé préparé dans l'exemple 6a dans 10 ml d'acide trifluoroacétique et 1 ml d'eau est chauffée 2 heures à 80°C. Le milieu est concentré sous vide, le résidu est plongé dans 20 ml d'eau, le précipité est filtré, séché, et repris dans 10 ml d'alcool chaud. Le produit attendu est obtenu par filtration et séchage de l'insoluble. *Spectre de masse* : (MH⁺) m/z = 333

[0080] Les composés des exemples 9,10,11,12,13,14,15 ont été obtenus de la même manière.

EXEMPLE 7 : 7-Ethyl-7-hydroxy-10,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-b] quinoline-8,11(7H,9H)-dione

[0081] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation G.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 347

EXEMPLE 8 : 7-Ethyl-7-hydroxy-9-méthoxy-7,8,9,12-tétrahydro-10H-cyclopenta [6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-10-one

[0082] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation H.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 349

EXEMPLE 9 : 3-Chloro-7-éthyl-7-hydroxy-2-méthyl-9,12-dihydro-7H-cyclopenta [6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-one

[0083] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-7-chloro-6-méthylquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 381

EXEMPLE 10 : 2,3-Diméthyl-7-éthyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7] indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0084] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-diméthylquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 361

EXEMPLE 11 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-méthylènedioxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta [6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0085] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 377

EXEMPLE 12 : 2,3-Difluoro-7-éthyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7] indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0086] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-difluoroquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 369

EXEMPLE 13 : 2-Chloro-7-éthyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7] indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0087] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6-chloroquinoléine. Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 367

EXEMPLE 14 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2-méthoxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7] indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0088] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6-méthoxyquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 363

EXEMPLE 15 : 2-Chloro-7-éthyl-7-hydroxy-3-méthyl-9,12-dihydro-7H-cyclopenta [6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0089] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 (6a + 6b), en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation F, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6-chloro-7-méthylquinoléine.

EXEMPLE 16 : (7S)-7-Ethyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino [1,2-b]quinoline-8,10-dione

[0090] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation I.

EXEMPLE 17 : 7-Ethyl-7-hydroxy-10,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-b] quinolin-11(7H)-one

[0091] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation J.

EXEMPLE 18 : 7-Ethyl-7-hydroxy-10,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-b] quinoline-8,9,11(7H)-trione

[0092] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation K.

EXEMPLE 19 : 2-Ethyl-2-hydroxy-1a,10,13,13a-tétrahydro[1]benzoxirène[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinolin-12(2H)-one

[0093] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation L.

EXEMPLE 20 : 7-Ethyl-7-hydroxy-7,8,10,13-tétrahydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-b] quinoline-9,11-dione

[0094] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation O.

EXEMPLE 21 : 7-Ethyl-7-hydroxy-7,8,11,14-tétrahydro-12H-cyclohepta[6,7] indolizino[1,2-b]quinolin-12-one

[0095] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation M.

EP 1 101 765 A2

EXEMPLE 22 : 7-Ethyl-7-hydroxy-11,14-dihydro-7H-cyclohepta[6,7]indolizino [1,2-b]quinoline-9,12(8H,10H)-dione

[0096] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation N.

EXEMPLE 23 : 2,3-Difluoro-7-éthyl-7-hydroxy-10,13-dihydrobenzo [6,7]indolizino [1,2-b]quinoline-8,11(7H,9H)-dione

[0097] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit dans la préparation G, et en remplaçant la 2-bromo-3-bromoéthylquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-difluoroquinoléine.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 383

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Activité in vitro

[0098] La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de péniciline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures (L1210). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., *Cancer Res.* ; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

[0099] Il apparaît que les composés de l'invention sont de puissants cytotoxiques, les IC₅₀ étant nettement inférieurs à 10⁻⁶ M.

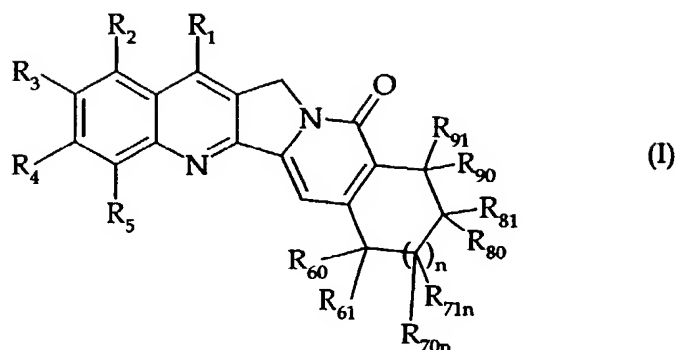
EXEMPLE B: Composition pharmaceutique

[0100]

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :	
Composé de l'exemple 5	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

Revendications

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- n vaut 0, 1 ou 2,
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, perhalogénoalkyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkoxy-carbonyle, acyloxy, carboxy, nitro, cyano, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), et les groupements $(CH_2)_p-NR_aR_b$, et $-O-C(O)-N-R_aR_b$, dans lesquels p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué, ou bien deux groupements R_2 , R_3 , R_4 et R_5 adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement $-O-(CH_2)_t-O$, t étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,
- R_{60} , R_{70n} , R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkoxy, ou un groupement $O-(CO)-X$ ou $O-(CO)-NXW$ dans lesquels X et W représentent indépendamment un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle (C_3-C_{11}), (C_3-C_{11}) cycloalkylalkyle, aryle éventuellement substitué, ou arylalkyle éventuellement substitué,
- R_{61} , R_{71n} , R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, ou pris deux à deux sur des carbones adjacents forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{60} et R_{61}) et/ou (R_{70n} et R_{71n}) et/ou (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement $-O-(CH_2)_{t_1}-O$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,

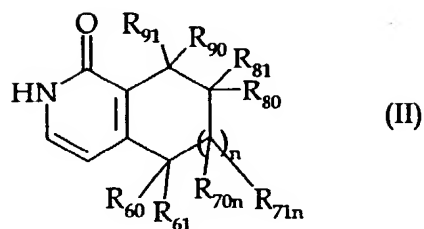
à la condition que R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} ne représentent pas tous un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynyle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme alkoxy désigne un radical alkyle-oxy linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme acyle désigne un radical alkyle-carbonyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryle représente un groupement phényle ou naphthyle,
- l'expression "substitué" lorsqu'elle concerne les groupements aryle ou arylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, et/ou groupement alkyles, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, et/ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

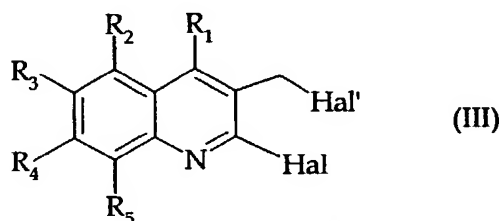
EP 1 101 765 A2

- l'expression "substitué" lorsqu'elle concerne les groupements pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs groupements alkyle, alkoxy, aryle, aryalkyle, aryloxy, et/ou aryloxyalkyle.

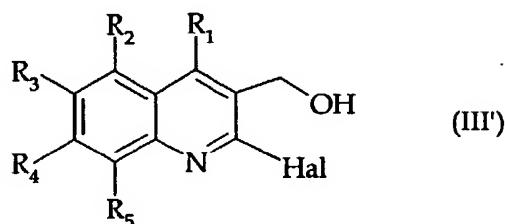
- 5 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n vaut 0, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n vaut 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n vaut 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₆₀ représente un groupement hydroxy et R₆₁ représente un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₈₀ et R₈₁ forment ensemble un groupement oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₉₀ et R₉₁ forment ensemble un groupement oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 30 8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₈₀ et R₈₁ ainsi que R₉₀ et R₉₁ forment deux groupements oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 35 9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 40 10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, ou bien deux de ces groupements lorsqu'ils sont reliés à deux carbones adjacents forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 45 11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁, R₂ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène, R₃ et R₄ sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, ou bien forment ensemble un groupement méthylènedioxy, R₆₀, R_{70n}, R₈₀ et R₉₀ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, ou alkoxy, et R₆₁, R_{71n}, R₈₁ et R₉₁ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, ou pris deux à deux sur des carbones adjacents forment ensemble une liaison ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R₆₀ et R₆₁) et/ou (R_{70n} et R_{71n}) et/ou (R₈₀ et R₈₁) et/ou (R₉₀ et R₉₁) forment ensemble un groupement oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 50 12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la :
 - 3-Chloro-7-éthyl-7-hydroxy-2-méthyl-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7] indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-one
- 55 13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la
 - 2,3-Difluoro-7-éthyl-7-hydroxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino [1,2-b]quinoline-8,10-dione
14. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



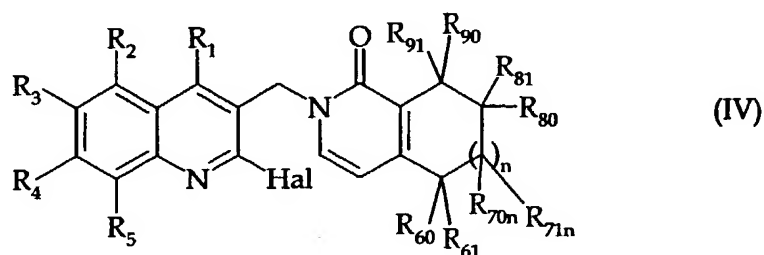
dans laquelle n , R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} sont tels que définis dans la formule (I), qui est condensé, en milieu basique, sur un composé de formule (III) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , et R_5 sont tels que définis dans la formule (I), et Hal et Hal' représentent indépendamment un atome d'halogène, ou bien, sur un composé de formule (III') :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et Hal sont tels que définis précédemment, pour conduire à un composé de formule (IV) :



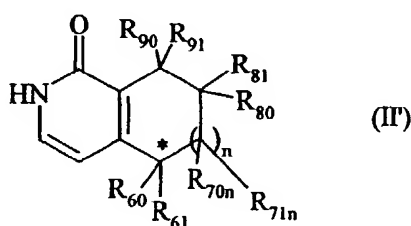
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} et Hal sont tels que définis précédemment, composé (IV) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysé par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I), étant entendu, dans le but de simplifier le procédé ci-dessus, que les groupements réactifs présents en R_{60} , R_{61} , R_{70n} , R_{71n} , R_{80} , R_{81} , R_{90} , R_{91} peuvent être protégés à l'aide de groupements protecteurs classiques et déprotégés

EP 1 101 765 A2

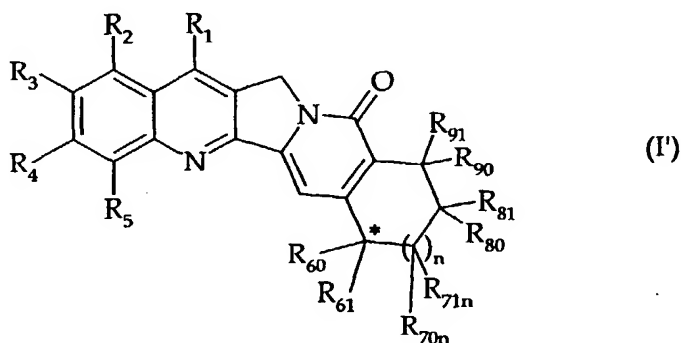
au moment opportun, que les groupements hydroxy présents en ces mêmes positions peuvent être oxydés par des méthodes classiques de la chimie, en groupement oxo, que inversement les groupements oxo présents en ces mêmes positions peuvent être réduits par des réducteurs classiques, à tout moment opportun de la synthèse, et que lorsque deux de ces groupements forment ensemble une liaison, cette dernière peut être introduite à tout moment jugé utile par l'homme de métier afin de faciliter la synthèse, composés de formule (I):

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Procédé de préparation selon la revendication 14 caractérisé en ce que l'on utilise un substrat de formule (II') :



dans laquelle n, R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I) et * indique que le carbone portant les groupements R₆₀ et R₆₁ possède une configuration fixée (R) ou (S), afin d'obtenir un composé de formule (I') :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n, R₆₀, R₆₁, R_{70n}, R_{71n}, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I) et * indique que la configuration du carbone est fixée.

16. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.